

UNIVERSITE PARIS V - RENE DESCARTES

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL**

ANNEE 1973

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

PERRONE Bruno

Né le 11 Mars 1948 à UCCLE (Belgique)

Présentée et soutenue publiquement le :

1974

**ASPECTS IMMUNOLOGIQUES
DES HEPATITES CHRONIQUES
DE L'ENFANT:
A PROPOS DE 27 CAS**

Président : Monsieur le Professeur Henri DESOILLE

UNIVERSITE PARIS V - RENE DESCARTES

**FACULTE DE MEDECINE
COCHIN PORT-ROYAL**

ANNEE 1973

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

par

PERRONE Bruno

Né le 11 Mars 1948 à UCCLE (Belgique)

Présentée et soutenue publiquement le :

**ASPECTS IMMUNOLOGIQUES
DES HEPATITES CHRONIQUES
DE L'ENFANT:
A PROPOS DE 27 CAS**

Président : Monsieur le Professeur Henri DESOILLE



- A mes Parents,
- A ma Sœur,
- A toute ma Famille.

- A mon ami Jacques DEWILDE,
- A tous mes Amis.

- A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur Henri DESOILLE

qui m'a fait l'honneur d'accepter

la présidence de cette thèse.

- A MM. les Professeurs

P. CANLORBE
J.P. CHODKIEWICZ
H. PEQUIGNOT
B. SCHRAMM
C. SUREAU

- Au Docteur J. VASSAL
- Au Docteur M. ASSOULY
- A tous ceux qui m'ont enseigné la Médecine.

- A Mme le Professeur

Maria BARDARE

à qui je dois d'avoir pu faire ce travail.

INTRODUCTION

Bien que les évolutions prolongées des hépatites aiguës fussent connues depuis fort longtemps, le domaine des hépatites chroniques était pratiquement confondu avec celui de la cirrhose hépatique.

Ce fut seulement à partir des années cinquante que commença à prendre forme le concept d'hépatite chronique considérée comme entité nosologique autonome : distincte de la cirrhose, distincte de l'hépatite virale aiguë à évolution prolongée.

En septembre 1968, lors du troisième Congrès de l'Association Européenne pour l'étude des maladies du foie, les hépatites chroniques prirent place officiellement dans la nosographie hépatologique internationale et l'on en donna une classification fondée sur des critères histologiques.

Actuellement, à la lumière des travaux et recherches qui concourent à une étude de plus en plus approfondie du problème des hépatites chroniques, on assiste à l'élaboration d'une conception unitaire d'hépatopathie chronique, évolutive, d'origine probablement auto-immune, dont la variété des formes traduirait la variabilité, selon les individus, de la réponse à une agression du foie.

Cette conception unitaire tend ainsi à rassembler dans un même cadre nosographique les multiples descriptions d'hépatopathies chroniques publiées au cours des vingt dernières années, descriptions auxquelles correspondent autant de dénominations diverses :

- Hépatite chronique des jeunes femmes
(BÉARN, 1965) (5)
- Hépatite lupoïde
(McKay, 1956) (49)
- Hépatite à plasmocytes
(PAGE, GOOD ; 1960) (61)
- Hépatite chronique juvénile
(WILLCOX, ISSELBACHER ; 1961) (95)
- Cirrhose active, juvénile
(READ, SHERLOCK, HARRISON ; 1963) (73)
- Hépatite chronique active de Waldenström
(SHERLOCK, 1966)
- Hépatite chronique active
(MISTILIS, BLACKBURN ; 1970) (58)
- Hépatites chroniques évolutives
(GENTILINI et Coll., 1971)

La survenue d'hépatites chroniques chez l'enfant est un domaine encore peu connu, et aucune étude systématique ne paraît avoir été publiée à ce jour.

D'où l'intérêt de la statistique de vingt-sept cas d'hépatite chronique observés à la Clinique Pédiatrique de l'Université de Milan, frappant des enfants, porteurs pour la plupart de maladie de Cooley, chez qui ont été étudiées particulièrement les manifestations immunologiques.

LES HEPATITES CHRONIQUES : Eléments nosologiques

La notion de l'existence d'évolutions prolongées des hépatites n'est pas neuve, tant en ce qui concerne l'hépatite virale qu'en ce qui concerne les processus inflammatoires du foie d'autre origine.

Ainsi, un certain nombre de faits étaient connus :

- observation de formes prolongées de l'hépatite virale.
- notion d'atrophie subaiguë du foie, évoluant en 6 à 12 mois, individualisée lors de certaines épidémies en Europe Centrale et en Scandinavie.
- existence de cirrhoses cryptogénétiques qu'on pouvait rattacher à l'hépatite aiguë.
- hépatopathie chronique alcoolique.
- hépatites prolongées d'origine infectieuse (mononucléose infectieuse, sarcoïdose, tuberculose, brucelloses, salmonelloses, etc. ...).

La nosographie hépatologique a présenté toutefois pendant longtemps une importante lacune : l'absence d'une notion claire et précise de stades intermédiaires constituant un lien entre le stade terminal que représente la cirrhose et des stades initiaux tels :

- l'hépatite aiguë virale
- les lésions dégénératives du parenchyme hépatique
- les processus inflammatoires chroniques du foie, secondaires à une agression du parenchyme d'origines diverses (virale ? toxique ? bactérienne ? dysmétabolique ?)

C'est la systématisation de deux examens paracliniques :

- la ponction-biopsie hépatique
- le dosage des transaminases

qui a conduit à faire de l'hépatite chronique une entité nosologique, dont le critère de définition réside dans la persistance, au-delà d'un certain délai, d'anomalies histologiques et d'un taux élevé de transaminases.

On retrouve cette notion déjà en 1945, chez Barker qui écrit : « la persistance, six mois après la phase aiguë initiale, de manifestations cliniques, biologiques, et de modifications histologiques correspond à l'hépatite chronique ». (cité par J. Rautureau) (70).

Cette définition apparaît limitative, en ce sens qu'elle ne considère que les évolutions chroniques des hépatites aiguës, laissant de côté les hépatites chroniques pour lesquelles l'anamnèse ne retrouve aucun épisode aigu antérieur et que certains auteurs qualifient de primitives, tout en tenant compte de l'existence de formes inapparentes des hépatites aiguës.

S. Sherlock a donné une définition plus large : « l'hépatite chronique peut être définie comme un processus inflammatoire continu du foie qui se prolonge au-delà du terme d'un an ». (76).

La notion de la persistance d'anomalies biologiques et histologiques au-delà d'un certain délai (sur la durée duquel l'accord ne s'est pas encore fait) peut ainsi servir de base au concept d'hépatite chronique.

Cela est cependant insuffisant pour établir une nosologie précise et rendre compte des différentes formes d'hépatites chroniques. La classification de ces hépatites fondée sur des critères histologiques, qui fait l'objet du chapitre suivant, constitue un progrès en ce sens.

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :

Une classification fondée sur des critères histologiques constitue un grand progrès vers la mise au point d'une nosologie claire des hépatites chroniques.

Une telle classification ne présente pas seulement un intérêt d'ordre purement nosographique mais aussi un intérêt diagnostique et pronostique ; les seules données cliniques et biologiques ne permettent pas, en effet, une évaluation précise de l'importance de l'atteinte hépatique et trouvent donc dans les données anatomopathologiques un complément utile et nécessaire.

La classification publiée en 1968 par un groupe de onze hépatologues, dont J. De Groote, divise les hépatites chroniques en :

- hépatite chronique persistante
- hépatite chronique agressive de type A (à activité modérée)
- hépatite chronique agressive de type B (à activité intense)

Pour la commodité de l'exposé, nous appellerons cette classification : « classification de De Groote ».

1. Hépatite chronique persistante

Le tableau histologique de l'hépatite chronique persistante comprend :

- a) une inflammation portale importante faite d'une dense infiltration cellulaire constituée par des lymphocytes, des histiocytes, quelques plasmocytes et de rares polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.
Cette infiltration cellulaire apparaît diffuse dans les espaces portes plus petits ; dans les espaces portes plus grands, elle s'observe surtout à la périphérie ou autour des lymphatiques et des canalicules biliaires.
- b) une nécrose parcellaire absente ou très peu importante.
- c) une architecture lobulaire conservée.
- d) peu ou pas de fibrose.

On peut aussi observer des variations de volume des hépatocytes et des noyaux, ainsi que d'occasionnelles accumulations de cellules mésenchymateuses focalisées autour d'hépatocytes isolés en voie de dégénérescence.

Le diagnostic différentiel comprend :

- l'hépatite chronique agressive de type A.
- les séquelles des hépatites aiguës et des hépatites réactionnelles non spécifiques.

2. Hépatite chronique agressive

Le tableau histologique est dominé par l'existence d'altérations portales et péri-portales. L'élément le plus caractéristique est la présence d'un état inflammatoire péri-portal sévère, « agressif », qui s'étend en dehors de l'espace porte et s'accompagne d'une dégénérescence progressive et d'une nécrose du parenchyme périphérique se traduisant par un aspect irrégulier, « mité », de la limite entre espace porte et parenchyme.

On définit ce processus par le terme de « nécrose parcellaire » (piecemeal necrosis).

Au niveau des espaces portes on retrouve un dense infiltrat inflammatoire fait de lymphocytes, histiocytes et plasmocytes avec parfois un petit nombre de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles.

On observe aussi une prolifération des canalicules biliaires qui sont, en général, de petit calibre et de forme irrégulière.

L'infiltration cellulaire et la prolifération canaliculaire s'accompagnent d'une érosion parenchymateuse avec destruction d'hépatocytes périportaux (nécrose parcellaire).

Des cellules mésenchymateuses et des fibres collagènes peuvent s'accumuler autour des hépatocytes qui présentent des altérations dégénératives (gonflement, nécrose acidophile).

Ce processus d'infiltration lymphoplasmocytaire associé à la nécrose des hépatocytes aboutit à la formation de septums de tissu conjonctif qui pénètrent dans le parenchyme.

Ces septums sont dits « actifs » car ils résultent de la formation de fibrose, de la prolifération canaliculaire et de l'infiltration cellulaire, et non de la simple coalescence de fibres conjonctives préexistantes (septums passifs).

La formation de septums intralobulaires modifie l'architecture des lobules, mais il n'y a pas de nodules de régénération.

Certaines zones de parenchyme et certains hépatocytes proches des septums actifs peuvent présenter une disposition en « rosette », prenant l'aspect de formations acineuses à lumière centrale ; les hépatocytes intéressés sont pour la plupart altérés (macrovacuoles, condensation périnucléaire du cytoplasme).

Les altérations qui viennent d'être décrites s'observent à des degrés différents qui permettent de distinguer entre hépatites chroniques agressives de type A et de type B.

L'hépatite chronique agressive à activité modérée (H.C.A. de type A) est caractérisée par :

- infiltrat inflammatoire au niveau des espaces portes et s'étendant au parenchyme hépatique.
- nécrose parcellaire.
- formation de septums intralobulaires.

L'hépatite chronique agressive à activité intense (H.C.A. de type B) est caractérisée par :

- infiltrat inflammatoire très dense, retrouvé pratiquement au niveau de tous les espaces portes.
- nécrose parcellaire marquée.
- formation de septums intralobulaires disséquants.

Dans tous les cas, on peut observer des altérations plus marquées (hépatocytes ballonnés, nécrose confluyente) qui peuvent être le témoin d'une recrudescence aiguë au cours d'une hépatite chronique agressive.

Le diagnostic différentiel des hépatites agressives est à faire avec :

- l'hépatite aiguë à évolution prolongée.
- la cirrhose (se discute en particulier avec l'hépatite chronique agressive de type B).
- la cirrhose biliaire primitive.

En guise de récapitulation, nous pouvons dire que cette classification histologique, pratique et reproductible, revêt une importance particulière pour l'élaboration du concept d'hépatite chronique en mettant en évidence l'indépendance de l'hépatite chronique vis à vis de l'hépatite aiguë à évolution prolongée (même si dans certains cas, il peut être difficile de faire la distinction entre les aspects anatomopathologiques de l'hépatite chronique persistante et ceux de l'hépatite virale prolongée) et aussi vis à vis de la cirrhose.

La cirrhose en effet, caractérisée par la présence de nodules de régénération, doit être considérée comme le point de non retour vers lequel évoluent certaines formes d'hépatite chronique ; tandis que toute forme d'hépatite chronique est réversible par définition parce qu'elle ne comporte pas ce remaniement profond de l'architecture hépatique qu'est la régénération nodulaire.

Ce dernier point nous amène à parler brièvement de la signification pronostique des différents aspects histologiques : bien qu'on ne puisse pas tirer de l'observation d'un tableau histologique déterminé un pronostic certain quant à l'évolution ou non vers la cirrhose, il semble bien, d'une manière générale, que le pronostic de l'hépatite chronique persistante est pratiquement toujours favorable et le passage à l'hépatite chronique exceptionnel ; tandis que beaucoup de cas d'hépatite chronique agressive, surtout du type B, évoluent inexorablement vers la cirrhose. (16).

Nous concluons ce chapitre par quelques considérations sur la terminologie utilisée en matière d'hépatites chroniques.

Poper et Schaffner (1970) ont proposé d'autres dénominations et classé les hépatites chroniques en :

- hépatite portale (qui correspond à l'hépatite persistante).

- hépatite périportale (qui correspond à l'hépatite agressive).

ces dénominations sont plus descriptives des aspects anatomopathologiques, mais elles ne reflètent pas le caractère évolutif différent selon la forme d'hépatite chronique considérée, qu'évoquent très bien les termes « persistante » et « agressive ».

La classification de De Groote a sur celle de Popper et Schaffner l'avantage de pouvoir être considérée non comme une classification purement histologique mais plutôt comme une classification nosologique sur base histologique ; en effet, d'après les auteurs mêmes qui ont publié cette classification, le diagnostic final d'hépatite chronique persistante ou agressive doit se fonder aussi bien sur l'anatomopathologie que sur la clinique. (16).

Pour la même raison, la distinction que font certains auteurs entre hépatite chronique active (dénomination qui s'appliquerait exclusivement à un syndrome clinique et biologique) et hépatite chronique agressive (désignant uniquement un tableau histologique) nous paraît superflue.

En ce qui concerne l'hépatite lupoïde, ainsi appelée parce qu'on y retrouve des éléments cliniques et biologiques propres au lupus érythémateux disséminé, il est communément admis qu'elle entre dans le cadre des hépatites chroniques dont elle constitue une forme particulière ; elle est le plus souvent caractérisée par un aspect histologique d'hépatite agressive de type B : la structure lobulaire normale est fortement perturbée, l'infiltration à cellules plasmocytaires est dense, les hépatocytes sont gonflés et rangés en formations glandulaires ou en rosettes.

ELEMENTS CLINIQUES

La symptomatologie des hépatites chroniques, mise à part celle de l'hépatite lupoïde qui est assez typique, ne se distingue pas particulièrement de celle qu'on observe communément à la suite d'une atteinte hépatique. Elle comprend :

- des signes de « petite insuffisance hépatique » (somnolence, dyspepsie, etc. ...).
- subictère.
- hépatomégalie.

Une splénomégalie est fréquemment associée.

Pour tenter de dégager une correspondance entre aspects histologiques et symptomatologie, nous nous reportons à une étude de Gentilini et Coll. (33) d'après laquelle le tableau clinique comportait :

1) chez les patients atteints d'hépatite chronique persistante :

- asthénie (40 % des cas)
- subictère (30 % des cas).
- hépatomégalie absente ou peu importante.
- rate non palpable dans la plupart des cas.

2) chez les patients atteints d'hépatite chronique agressive :

- asthénie, amaigrissement, pesanteur épigastrique post-prandiale, digestion laborieuse, céphalées.
- subictère.
- hépatomégalie constante.
- splénomégalie.
- dans quelques cas, circulation collatérale abdominale qui devint de plus en plus marquée au cours de l'évolution.

L'hépatite lupoïde, qui constitue une forme particulièrement sévère d'hépatite chronique et présente presque toujours un aspect anatomopathologique d'H.C.A. de type B, semble frapper le plus souvent la femme jeune.

La symptomatologie, assez marquée, est faite de :

- ictère (parfois précédé de manifestations cliniques diverses : acné, obésité, aménorrhée).
- hépatomégalie.
- splénomégalie.
- signes d'hypertension portale.
- association d'autres symptômes ou maladies (arthralgies, éruptions cutanées, colite ulcéreuse, thyroïdite).

Des signes cliniques des hépatites chroniques, très variables d'un cas à l'autre, on peut dire qu'ils sont en général peu marqués voire insignifiants dans l'hépatite persistante, beaucoup plus accentués dans l'hépatite agressive et particulièrement dans la forme lupoïde ; les seuls éléments cliniques ne permettent cependant pas d'établir avec précision le diagnostic des diverses formes d'hépatite chronique qui repose en grande partie sur l'histologie.

MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

L'ensemble des anomalies biologiques observées au cours des hépatites chroniques n'a pas de caractère particulier (il s'agit des anomalies habituelles que peut entraîner une souffrance inflammatoire quelconque du foie) mais constitue un signe d'alarme particulièrement utile dans les cas où la symptomatologie est pauvre et n'est pas de nature à inquiéter le malade et son médecin.

La persistance d'anomalies biologiques, même modérées, doit attirer l'attention et faire pratiquer une ponction biopsie du foie.

Ces altérations biologiques sont les suivantes :

- élévation des transaminases, peut-être plus modérée et moins constante dans l'hépatite chronique persistante que dans l'hépatite chronique agressive. (33).
- rétention de la B.S.P. (pratiquement constante, aussi bien dans l'H.C.P. que dans l'H.C.A.).
- élévation de la vitesse de sédimentation.
- hypergammaglobulinémie, plus élevée et plus constante dans l'H.C.A. (33).
- positivité des tests de floculation.

Les anomalies telles que l'hypoalbuminémie, l'hypofibrinogénémie, la baisse du taux de prothrombine, appartiennent aux formes graves (type hépatite lupoïde) qui sont à la limite de la cirrhose hépatique.

MANIFESTATIONS IMMUNOLOGIQUES

Les anomalies immunologiques sont complexes à analyser ; elles sont multiples et aucune d'entre elles n'est constamment retrouvée.

Elles comprennent :

- hypergammaglobulinémie : l'augmentation du taux des gamma globulines porte sur les fractions Ig G et Ig A (l'augmentation des IgM est propre aux formes aiguës).
- présence d'anticorps anti-muscle lisse, anti-canalicules biliaires, anti-mitochondries, anticorps anti-nucléaires (Walker, Doniach : 1971).
- Waaler Rose, test au latex, positifs.
- diminution du taux du complément reflétant sa consommation au cours de la formation de complexes immuns.
- présence d'anticorps anti-thyroïdiens.
- présence de l'antigène Australie et présence de l'anticorps correspondant.

En ce qui concerne l'immunité cellulaire, on a pu observer :

- une diminution de l'allergie cutanée à la tuberculine, au DNCB, à l'hémocyanine (Sherlock, 1968, 1970 ; Fox et Coll., 1971).
- la transformation lymphoblastique des lymphocytes en présence de fractions antigéniques de foie homologue et autologue (Pipitone et Coll., 1966 ; Tobias et Coll., 1966).
- inhibition de la migration des leucocytes en présence de fractions antigéniques de foie homologue (Smith et Coll., 1971).

L'intérêt de l'étude des manifestations immunologiques réside surtout dans la contribution qu'elle peut apporter à une connaissance plus claire de la pathogénie des hépatites chroniques.

Par ailleurs, la constatation de ces manifestations immunologiques chez un sujet porteur d'une atteinte hépatique mène, bien entendu, à pratiquer une ponction-biopsie du foie si celle-ci n'a pas déjà été faite au vu des altérations biologiques.

Ponction-biopsie hépatique :

La ponction-biopsie hépatique permet, par l'examen au microscope optique des fragments prélevés, de faire le bilan des lésions histologiques et de poser ainsi un diagnostic précis selon la classification de De Groote.

Les différents aspects anatomopathologiques ont été traités dans le chapitre consacré à la classification histologique des hépatites chroniques.

Les fragments prélevés par biopsie peuvent également être examinés en microscopie d'immunofluorescence ; mais les résultats obtenus à ce jour, très variables, ne permettent pas encore d'attribuer à cette technique une valeur diagnostique sûre.

EVOLUTION

En ce qui concerne l'hépatite persistante, le pronostic est généralement bon et l'évolution se fait souvent vers la guérison (16) (33) même si dans la majorité des cas les altérations microscopiques persistent pendant très longtemps.

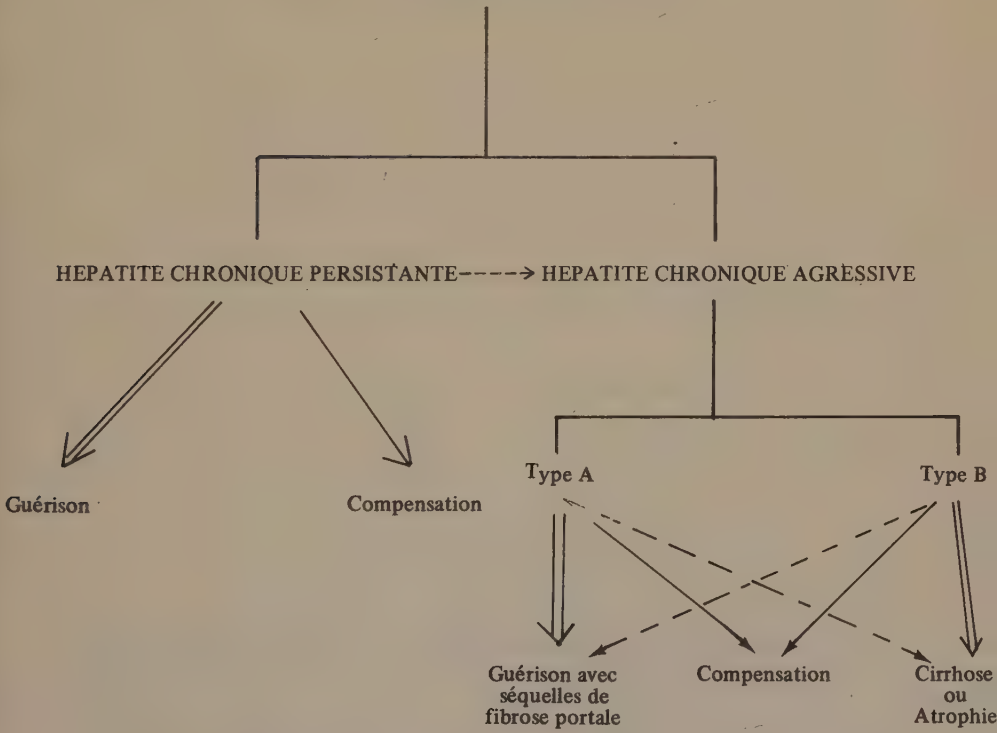
On a pu observer toutefois, dans certains cas, le passage de l'hépatite persistante à l'hépatite agressive (33). La tendance des hépatites agressives est à l'évolution vers la cirrhose (surtout l'H.C.A. de type B) ; l'H.C.A. de type A peut aboutir à la guérison clinique avec séquelles de fibrose portale résiduelle de degré variable.

En fait, le pronostic ne peut jamais être établi avec certitude et l'on a vu des cas d'hépatite agressive à activité modérée s'aggraver inopinément pour aboutir assez rapidement au coma hépatique. (33).

Les hépatites chroniques constituent ainsi un processus inflammatoire actif ; contrairement à d'autres processus inflammatoires prolongés du foie dont l'évolution est liée à la cause déclenchante (par exemple : hépatopathie chronique alcoolique, évolutions prolongées des hépatites réactionnelles non spécifiques), les hépatites chroniques ont la propriété d'évoluer de façon autonome et chaque stade peut aboutir progressivement, de façon imprévisible, à la cirrhose. Ceci justifie qu'on regroupe les hépatites chroniques, persistantes et agressives, sous la dénomination : « HEPATITES CHRONIQUES EVOLUTIVES » que leur ont donnée Gentilini et Coll. (1971).

Le schéma suivant résume les différentes possibilités évolutives des hépatites chroniques :

HEPATITES CHRONIQUES EVOLUTIVES



ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

Dans l'étiologie des hépatites chroniques, l'hépatite virale semble jouer un rôle important ; et il ressort des publications de la plupart des auteurs qu'ils entendent par hépatites chroniques les hépatites post-virales.

Il n'est pas toujours possible cependant de retrouver dans l'anamnèse un épisode d'hépatite aiguë et, tout en tenant compte de l'existence des formes inapparentes de l'hépatite virale, on ne peut exclure que les hépatites chroniques aient des étiologies variées et représentent donc un mode de réaction particulier à une agression quelconque du foie (17) (72).

Certains auteurs distinguent ainsi deux groupes d'hépatites chroniques, selon l'étiologie :

- hépatites chroniques post-virales.
- hépatites chroniques « primitives » ou « primaires ».

Nous pouvons dès lors, avant de passer à la pathogénie, dresser le schéma étiologique et évolutif des hépatites, des stades aigus à la cirrhose :

HEPATITE VIRALE

Lésions primitives
parenchymateuses et /ou
mésenchymateuses
d'origines diverses

HEPATOSES

HEPATITES CHRONIQUES EVOLUTIVES

H.C.P.

H.C.A.

A activité modérée

A activité prononcée

Guérison

Guérison
avec fibrose
résiduelle

Compensation

CIRRHOSE
ou
Atrophie

De même que les facteurs étiologiques, les mécanismes pathogéniques qui aboutissent au déclenchement du processus inflammatoire chronique du foie sont mal connus.

Dans ce chapitre, de manière à simplifier l'exposé de cette matière complexe de par elle-même, nous envisagerons l'hépatite chronique comme chronicisation de l'hépatite aiguë virale.

Seront considérés : les facteurs favorisants, les perturbations circulatoires intrahépatiques, la persistance du virus de l'hépatite, et enfin les mécanismes immunitaires supposés.

1. Facteurs favorisants

Certains états pathologiques ont la capacité de favoriser la chronicisation de l'hépatite aiguë et probablement aussi de conditionner l'évolution vers la cirrhose. Ce peuvent être :

- le diabète.
- l'hémochromatose.
- l'alcoolisme.
- la tuberculose.
- le paludisme.
- la résection gastrique.

D'autres maladies, comme l'asthme, le syndrome de Sjögren, semblent constituer surtout la confirmation de l'existence d'un désordre immunologique en cours. (33).

2. Perturbations de la vascularisation

Dans certains cas d'hépatite virale, l'examen histologique révèle la formation de septums conjonctifs intralobulaires dont l'une des conséquences est d'entraîner un certain nombre d'anomalies circulatoires intrahépatiques.

Divers auteurs ont montré qu'il se forme des anastomoses veineuses et artérioveineuses qui ont pour effet de réduire la perfusion, perturber les échanges au niveau cellulaire et provoquer une hypoxie au niveau des hépatocytes.

L'hypoxie serait responsable de l'accentuation du processus de formation des septums conjonctifs et entretiendrait ainsi un cercle vicieux dont l'aboutissement est un remaniement important de l'architecture hépatique (Popper, Elias ; 1955).

Des recherches effectuées en microscopie électronique ont permis de relever, au cours d'hépatites virales, de graves altérations de l'espace de Disse (Teodori et Coll., 1967) (Ruebner et Slusser ; 1968) (Teodori et Gentilini, 1967) et la formation de « diastasis » intercellulaires qui peuvent ouvrir la voie à un processus de fibrose péricellulaire. Les « diastasis » intercellulaires, qui seraient le témoin d'une tentative de compensation fonctionnelle, sont des altérations normalement réversibles (Ruebner et Slusser, 1968) qui peuvent être considérées comme non spécifiques.

C'est la persistance de ces altérations qui, en se prolongeant trop longtemps, permettrait la pénétration de cellules conjonctives et la constitution de nombreux faisceaux de fibres collagènes entre les hépatocytes. Cet aspect est fréquemment rencontré dans les hépatites chroniques agressives, et particulièrement dans les stades les plus avancés. (Gentilini, Surrenti ; 1968).

3. Persistance du virus

Il est bien connu que le virus de l'hépatite peut être retrouvé dans le sang pendant longtemps (25). Cette persistance a été observée non seulement chez des sujets apparemment sains (Blumberg et Coll., 1966) mais aussi chez des sujets atteints de formes infracliniques d'hépatite chronique, comme c'est le cas pour des observations effectuées chez des enfants porteurs de trisomie 21 et vivant en communautés fermées (Krugman et Giles, 1970).

Il a été démontré d'autre part que du sang dans lequel l'Antigène Australie est présent, transfusé à un sujet sain, provoque chez celui-ci la survenue d'une hépatite (Giles et Coll., 1969) (Gocke et Coll., 1969) (Barker et Coll. 1970) (Krugman et Giles, 1970). On a donc pu rapprocher la persistance du virus de l'hépatite de la prolongation du processus inflammatoire hépatique.

En fait, la persistance de l'Antigène Australie dans le sang des patients atteints d'hépatite chronique ne serait que le témoin d'une carence immunitaire de ces sujets, comme tendrait à le montrer une étude de Blumberg et Coll. qui ont observé une épidémie d'hépatite virale survenue dans une unité d'hémodialyse chronique. (25).

4. Mécanismes immunologiques

Les importantes altérations immunitaires qu'on observe au cours des hépatites chroniques agressives ainsi que certains traits de l'évolution de la maladie font que l'hypothèse d'une genèse auto-immune prend de plus en plus d'importance.

Examinons ici les divers arguments et les diverses observations qui sont en faveur d'une pathogénie immunitaire.

- a) un argument très en faveur d'une pathogénie immunitaire est le fait de l'association fréquente de l'hépatite agressive à des syndromes immunitaires tels des

anémies hémolytiques acquises, le syndrome de Sjögren, la thyroïdite de Hashimoto, etc. ... (McKay et Coll. 1965) (Golding et Coll. 1970) et de la non moins fréquente association à des signes d'atteinte polysystémique (arthralgies, rash cutanés, etc. ...) ainsi qu'à des manifestations biologiques propres au lupus érythémateux disséminé.

b) un deuxième argument est constitué par la sensibilité des hépatites chroniques agressives au traitement cortisonique et immunosuppresseur ; sensibilité mise en évidence par l'amélioration des signes cliniques, biologiques, et, dans certaines limites, par l'amélioration du tableau histologique.

c) l'observation de l'intervention de phénomènes d'immunité humorale représente également un élément à l'appui de cette interprétation pathogénique.

Selon l'hypothèse formulée par McKay et Coll. dans une série de travaux publiés à partir de 1956, il se produirait au cours de l'hépatite aiguë, en même temps que les lésions des hépatocytes, une dénaturation de certains composants cellulaires qui deviendraient de ce fait antigéniques.

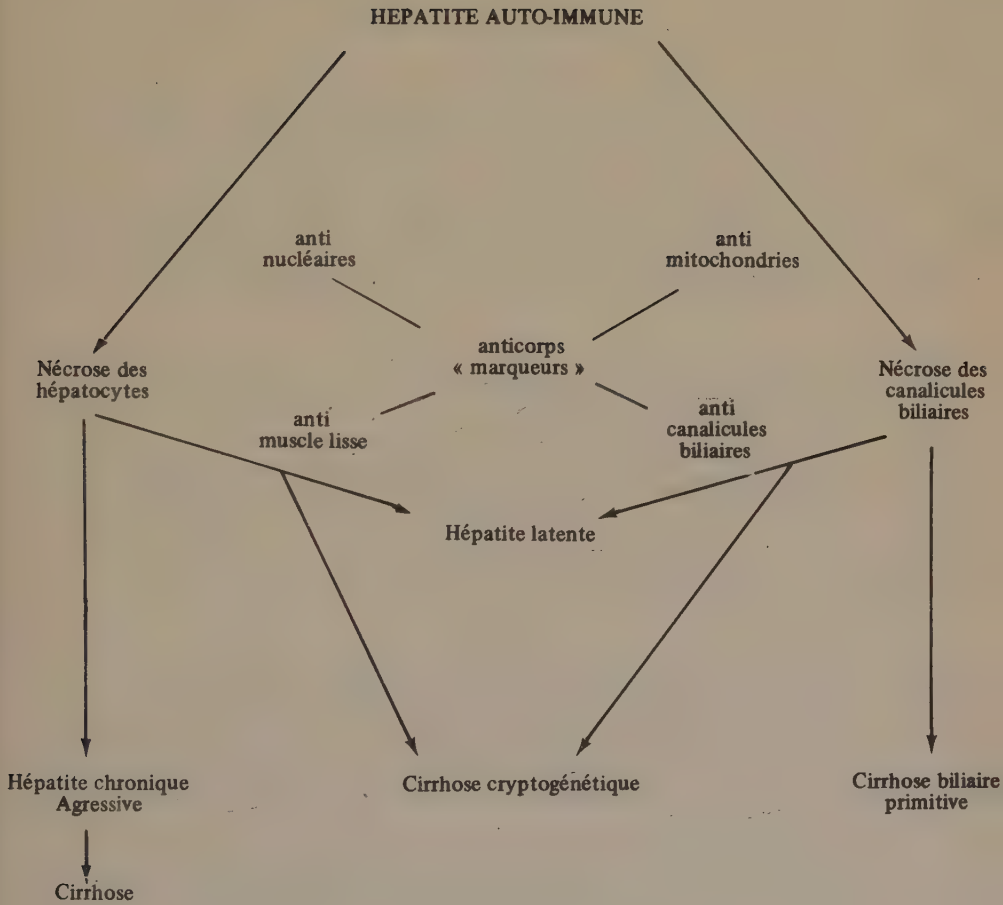
La réponse immunitaire se traduit par une hypergammaglobulinémie et par la présence de divers anticorps anti-tissus (anti-canalicules biliaires, anti-muscle lisse, anti-thyroïdiens, anti-mitochondries, etc. ...).

La signification de ces anomalies immunitaires et leur rôle dans la pathogénie de l'hépatite chronique agressive sont controversées et deux faits ne concordent pas avec cette hypothèse :

- on n'a pas pu démontrer la capacité des anticorps anti-tissus de provoquer in vivo des lésions parenchymateuses.
- il n'est pas rare qu'on puisse observer la survenue d'une hépatite chronique agressive chez des sujets hypo- ou agammaglobulinémiques.

L'opinion qui prévaut actuellement est que, comme dans d'autres hépatopathies vraisemblablement auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, cirrhose cryptogénétique), les anticorps anti-tissus observés au cours des hépatites agressives ne sont pas directement responsables de la nécrose des hépatocytes ou de l'épithélium des canalicules biliaires, mais seulement les indices (« markers ») d'un processus d'auto-immunisation (Doniach 1970) (Walker 1970).

La similitude qui existe entre les tableaux cliniques et histologiques de la cirrhose biliaire primitive, de l'hépatite chronique agressive et de la cirrhose cryptogénétique ; le fait que la présence des anticorps « marqueurs » (anti-muscle lisse, anti-nucléaires, anti-canalicules biliaires, anti-mitochondries) ne s'observent que dans ces trois maladies, ont conduit D. Doniach à émettre l'hypothèse selon laquelle ces trois hépatopathies ne sont que des aspects différents d'une même maladie dont la pathogénie serait auto-immune. (voir schéma).



(d'après D. Doniach)

Bien qu'il manque encore un élément important pour pouvoir affirmer l'origine auto-immune de l'hépatite chronique : il n'existe pas une preuve définitive de l'existence d'anticorps spécifiques actifs contre le tissu hépatique, des résultats allant dans ce sens ont cependant été obtenus par Meyer zum Büschenfelde et Coll. (1969) qui ont pu retrouver dans le sérum de malades atteints d'hépatite chronique agressive, des anticorps actifs contre un antigène extrait de la fraction soluble du cytoplasme de cellules hépatiques (34).

Si l'hypothèse d'une pathogénie auto-immune de l'hépatite chronique agressive peut être considérée comme probable, le mécanisme étiopathogénique responsable du déclenchement du processus d'auto-entretien est très discuté.

La recherche de l'antigène Australie au cours des hépatites chroniques agressives montre la grande variabilité des résultats obtenus, selon les séries considérées. Ces variations peuvent être dues à des causes diverses :

- causes techniques liées à l'absence de standardisation des méthodes de recherche de l'antigène Australie.
- différences liées aux populations.
- différence des critères cliniques et histologiques adoptés par les différents chercheurs pour la constitution des séries.

Certains auteurs ont cependant voulu trouver des raisons plus profondes.

S. Sherlock (1970) penche pour l'existence de deux formes d'hépatite chronique agressive : Australie positive et Australie négative, cette dernière forme correspondant à l'hépatite lupéide.

D. Doniach fait la même distinction entre hépatites chroniques Au positives et Au négatives, les dernières correspondant à des situations de précipitation de complexes cytotoxiques AG Au — anticorps anti AG Au.

Il est intéressant de noter, à ce propos, l'hypothèse émise par Almeida et Waterson (1969) (2) d'après laquelle la traduction clinique de l'agression virale serait déterminée par le rapport existant entre les « taux » respectifs de l'antigène Australie (AG Au) et de l'anticorps correspondant (AC Au). Ces auteurs ont étudié en microscopie électronique les sérums de trois patients : l'un atteint d'hépatite chronique agressive, un autre frappé d'hépatite fulminante, le troisième porteur sain du virus de l'hépatite.

Dans le cas de l'hépatite agressive, l'examen en microscopie électronique révéla la présence de nombreux complexes AG Au — AC Au coexistant avec des particules antigéniques libres (c'est-à-dire : situation d'excès d'antigène) ; dans le cas du porteur sain et de l'hépatite fulminante furent observés respectivement l'absence d'AC Au et l'excès d'AC Au.

D'où la corrélation suivante (le cas de l'hépatite virale aiguë est une extrapolation) :

— AG Au +,	AC Au absent	:	porteur sain
— AG Au =	AC Au	:	hépatite aiguë
— AG Au >	AC Au	:	HÉPATITE CHRONIQUE AGRESSIVE
— AG Au <	AC Au	:	hépatite fulminante

Mais cela n'explique pas le fait qu'on ne retrouve pas l'antigène Australie dans une grande proportion des cas d'hépatites chroniques agressives et, d'après certains auteurs, cette absence de l'AG Au ne ferait que confirmer l'existence pour ces formes d'agents étiologiques différents du virus de l'hépatite (Gitnick 1969 ; Krassnitzsky 1970).

- d) Il est enfin des éléments en faveur du rôle de l'immunité de type cellulaire dans la génèse de l'hépatite chronique agressive. Cette hypothèse fut suggérée par la similitude qui existe entre les infiltrats lymphoïdes observés dans les hépatites agressives et ceux observés dans les cas de rejet de foies transplantés (34).

D'autres arguments consistent en l'observation d'une différenciation blastique des lymphocytes mis en présence de fractions antigéniques de foie homologue ou autologue (Tobias et Coll. 1967), et l'observation de l'inhibition de la migration leucocytaire en présence d'extraits antigéniques de foie homologue chez 75 % des patients atteints d'hépatite agressive (Smith et Coll. 1971).

Pour conclure, de nombreux faits induisent à tenir pour probable une pathogénie immunitaire pour les hépatites chroniques ou, du moins, pour les hépatites chroniques agressives.

Il est possible que des facteurs immunitaires de type humoral et cellulaire contribuent à l'entretien du processus hépatitique, mais d'autres recherches sont encore nécessaires pour avoir une vision claire de cette pathogénie dont de nombreux points restent obscurs.

STATISTIQUE PERSONNELLE – METHODES

Ont été examinés les cas de 27 enfants hospitalisés à la Clinique Pédiatrique de l'Université de Milan au cours des deux dernières années.

Parmi eux, 19 étaient porteurs de thalassémie majeure. L'âge de ces patients s'étalait de 5 mois à 13 ans. Dans tous les cas une biopsie hépatique selon la technique de Menghini a été pratiquée ; l'indication de cette biopsie reposant sur les données suivantes :

1. persistance de taux élevés de transaminases (SGOT et SGPT)
2. hépatomégalie
3. signes de petite insuffisance hépatique (somnolence, dyspepsie, constipation, etc. ...).

D'après les résultats de l'examen histologique, les cas ont été divisés en trois groupes, selon la classification de De Groote :

1. Hépatite chronique persistante (H.C.P.)
2. Hépatite chronique agressive à activité modérée ou de type A (H.C.A. — A)
3. Hépatite chronique agressive à activité intense ou de type B (H.C.A. — B).

En plus de l'examen en microscopie optique, l'observation en microscopie de fluorescence a été faite dans 20 cas, selon la méthode d'immunofluorescence directe, en utilisant des sérums fluorescents anti-gammaglobulines humaines et anti-complément (β 1 C/1 A).

Les préparations, coupées au cryostat en sections de 4μ d'épaisseur et traitées ensuite par les immunosérums conjugués à la fluorescéine, ont été observées au microscope de fluorescence ZEISS RA standard équipé d'une lampe A B O 200 W. L'intensité de la fluorescence observée a été notée de façon semi-quantitative, au moyen des symboles : $\pm$, +, ++.

Les examens biologiques suivants ont été pratiqués dans tous les cas :

- 1) dosage des transaminases glutamo pyruvique et glutamo oxalacétique (SGPT et SGOT)
- 2) recherche de l'Antigène Australie (AG Au) et de l'anticorps correspondant (AC Au) par une méthode d'immuno osmo électrophorèse
- 3) protidémie et électrophorèse des protéines (sur papier)

- 4) dosage des Ig A, Ig M, Ig G et Ig D (par immunodiffusion radiale)
- 5) dosage du complément (β 1 C) par immunodiffusion radiale
- 6) LE test, MNI test, TA test
(tests au latex pour la mise en évidence d'anticorps anti-nucléaires, anti-hématies de mouton, anti-thyroïdiens)
- 7) test au latex pour la mise en évidence du facteur rhumatoïde
- 8) recherche de facteurs anti-nucléaires (FAN) et d'anticorps anti-muscle lisse
(mise en évidence par immunofluorescence, sur coupes de foie et de paroi gastrique de rat)

RESULTATS

Les résultats sont groupés dans les tableaux I, II et III.

Dans les 9 cas d'H.C.P., nous avons obtenu les résultats suivants :

- absence constante d'AG Au et d'AC Au
- constante négativité des LE test, TA test, MNI test
- FAN présents dans un seul cas
- chute du taux du complément dans 3 cas
- anticorps anti-muscle lisse présents dans 2 cas (dans un cas, la fluorescence obtenue était peu intense)
- hyper γ globulinémie dans 4 cas
- augmentation notable des IgA dans 7 cas, des Ig M dans 3 cas, des Ig G dans 2 cas
- facteur rhumatoïde retrouvé dans 7 cas
- immunofluorescence : mise en évidence de fixation du complément dans 2 cas, fixation d'immunoglobulines dans 3 cas, dans l'ensemble la fluorescence s'est révélée d'intensité modérée et localisée au niveau des travées fibreuses qui délimitent les pseudo-lobules

Dans les 16 cas d'H.C.A. — A, les résultats obtenus sont les suivants :

- recherche de l'AG Au positive dans 4 cas
- recherche de l'AC Au positive dans un cas
- TA test constamment négatif
- MNI test positif dans 2 cas, LE test faiblement positif dans un cas
- FAN présents dans un cas
- diminution du taux du complément dans 4 cas
- anticorps anti-muscle lisse présents dans 8 cas (dans 5 cas la fluorescence était peu intense et dans l'un de ces cas la recherche des anticorps anti-muscle lisse effectuée lors d'une hospitalisation ultérieure se révéla négative)
- augmentation marquée des γ globulines dans 5 cas
- élévation des Ig A dans 6 cas, des Ig M dans un seul cas, des Ig G dans 3 cas
- facteur rhumatoïde présent dans 11 cas
- immunofluorescence (11 cas examinés sur 16) : fixation du complément au niveau du tissu hépatique dans un cas ; fixation d'immunoglobulines dans 9 cas ; fluorescence dans l'ensemble assez nette.

Dans les deux cas d'H.C.A. — B, les résultats obtenus sont les suivants :

- recherche d'AG Au et d'AC Au négative
- TA test, MNI test, LE test négatifs
- FAN : négatif
- taux du complément dans les limites de la normale
- anticorps anti-muscle lisse présents dans un cas
- hyper γ globulinémie dans un cas
- augmentation des Ig A dans les deux cas, des Ig M dans un cas
- facteur rhumatoïde présent dans les deux cas
- immunofluorescence : (un seul des deux cas examiné) pas de fixation du complément, fixation d'immunoglobulines.

TABLEAUX

Liste des abréviations :

- HCP : hépatite chronique persistante
- HCA—A : hépatite chronique agressive de type A (à activité modérée)
- HCA—B : hépatite chronique agressive de type B (à activité intense)
- HCP → Cooley : hépatite chronique persistante chez un sujet atteint de maladie de Cooley
- AG Au : Antigène Australie
- AC Au : anticorps anti—AG Au
- gamma glob. % : gamma globulinémie exprimée en % de la protidémie totale
- Ig mg % : dosage des immunoglobulines A, M, G, D exprimé en milligrammes pour cent millilitres
- AC anti m.l. : anticorps anti-muscle lisse
- β 1 C : taux du complément exprimé en milligrammes pour cent millilitres
- LE test : anticorps anti-nucléaires (recherche par test au latex)
- FAN : facteurs anti-nucléaires
- F.R. : facteur rhumatoïde
- MNI test : réaction de Paul — Bunnell — Davidsohn
- TA test : anticorps anti-thyroïdiens
- I.F. : immunofluorescence
- β 1 C/1 A : fixation du complément
- Ig : fixation d'immunoglobulines

Le dosage des transaminases est exprimé en unités : les valeurs normales sont comprises entre 10 et 40 unités ; à la suite d'un changement des méthodes de dosage, dans le cas n° 23 un des dosages est exprimé en milli unités par millilitre (valeurs normales comprises entre 2 et 12 mU/ml).

Dans les cas nos 2, 3, 14, 17, 18 et 23 les deux séries de résultats correspondent à deux hospitalisations successives.

TABLEAU I : HCP

Cas	Diagnostic	SGOT	SGPT	AG Au	AC Au	gamma glob. %	A	Ig (mg %) M G	D	AC anti m.i.	β 1C mg %	LE test	FAN	F.R.	MNI test	TA test	L.F. β 1C/1A Ig
1. LAR... Domenica 11 ans ♀	HCP → Cooley	103	29	—	—	29,6	560	300 2500	6	neg.	160	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg.
2. MAR... Cinzia 11 ans ♀	HCP → Cooley	115	72	neg. neg.	neg. neg.	10,4 23,5	380 420	140 240 570 1200	0 23,5	neg. neg.	90 105	neg. neg.	neg. neg.	1:32 1:64	neg. neg.	neg. neg.	neg. neg.
3. MAR... Sabrina 9 ans ♀	HCP → Cooley	202	76	neg. neg.	neg. neg.	19,5 19,4	320 420	86 125 1650 970	0 5,9	neg. neg.	70 160	neg. neg.	— —	1:32 1:64	neg. neg.	neg. neg.	neg. neg. (voir fig.1)
4. ORT... Riccardo 7 ans ♂	HCP → Cooley	97	24	neg. neg.	neg. neg.	18,2	320	70 1650	9,2	neg.	155	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
5. PEZ... Raffaele 9 ans ♂	HCP → Cooley	109	55	neg. neg.	neg. neg.	18,2	270	90 1450	0	neg.	130	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. ±
6. POR... Ciro 8 ans ♂	HCP → Cooley	108	60	neg. neg.	neg. neg.	33,3	560	300 2500	6	+	88	neg.	neg.	1: 8	neg.	neg.	neg. neg.
7. ROM... Michele 4 ans ♂	HCP → Cooley	122	87	—	—	16,7	125	110 880	3,5	±	160	neg.	+	1:32	neg.	neg.	+
8. URB... Rosaria 12 ans ♀	HCP → Cooley	162	55	neg. neg.	neg. neg.	23,6	360	100 900	3,3	neg.	135	neg.	neg.	1:64	neg.	neg.	+
9. ARM... Barbara 5 ans ♀	HCP	80	52	neg. neg.	neg. neg.	19,3	135	230 970	4	—	—	—	—	—	—	—	—

Cas	Diagnostic	SGOT	SGPT	AG	AC	gamma glob. %	A	Ig (mg %)	D	AC anti m.I.	gIC mg %	LE test	FAN	F.R.	MNI test	TA test	IF β IC/1A lg
10. BAR... Gaetano ♂ 9 ans	HCA-A → Cooley	135	22	neg. +	neg. +	20,6	500	78 960 15,5	neg.	145	neg.	neg.	neg.	1:64	neg.	neg.	neg. ±
11. BEL... Monica ♀ 10 ans	HCA-A → Cooley	170	72	neg. neg.	neg. neg.	20,5	210	63 2600 0	neg.	88	neg.	neg.	neg.	1: 8	neg.	neg.	neg. +
12. CAR... Vincenzo ♂ 9 ans	HCA-A → Cooley	128	49	neg. neg.	neg. neg.	16,5	220	56 1200 6	neg.	135	neg.	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. ++ (voir fig.3)
13. D.S.A... Bernadetta ♀ 12 ans	HCA-A → Cooley	115	57	neg. neg.	neg. neg.	26,5	420	175 1000 0	neg.	130	neg.	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. +
14. FER... Alessio ♂ 5 ans	HCA-A → Cooley	154	101	neg. neg.	neg. neg.	24,1	30	195 1700 5,5	neg.	66	neg.	neg.	neg.	1:64	neg.	neg.	neg. +
15. GEN... Giancarla ♀ 13 ans	HCA-A → Cooley	115	49	neg. neg.	neg. neg.	29,50	30	195 1700 5,5	neg.	165	neg.	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. +
16. PLA... Davide ♂ 6 ans	HCA-A → Cooley	122	61	neg. neg.	neg. neg.	29,7	600	175 3000 7	±	155	neg.	neg.	neg.	1:64	neg.	neg.	neg. +
17. SIN... Filomena ♀ 4 ans 1/2	HCA-A → Cooley	124	77	neg. neg.	neg. neg.	19,3	165	22 1700 1,5	neg.	125	neg.	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. -
18. SIN... W. Rosa ♀ 6 ans	HCA-A → Cooley	175	123	neg. neg.	neg. neg.	19,5	43	46 370 6,2	neg.	135	neg.	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. ++ (voir fig.2)
19. STO... Maria ♀ 8 ans	HCA-A → Cooley	115	55	neg. neg.	neg. neg.	25,9	290	195 1900 9,2	+	66	±	neg.	neg.	1:32	++	neg.	neg. ++
20. BAS... Marina ♀ 3 ans 1/2	HCA-A → Cooley	35	12	neg. neg.	neg. neg.	20,8	190	80 1700 5,7	neg.	135	neg.	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. -
21. PAL... Dagito ♂ 5 ans	HCA-A → Cooley	103	43	neg. neg.	neg. neg.	30,8	155	140 1700 0	+	255	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. neg.
22. RIZ... Rossella ♀ 5 ans	HCA-A → Cooley	110	97	neg. neg.	neg. neg.	20,8	190	80 1700 5,7	neg.	135	neg.	neg.	neg.	1:32	neg.	neg.	neg. -
23. SPR... Giuseppe ♂ 9 mois	HCA-A → Cooley	74	22	neg. neg.	neg. neg.	8,2	84	140 350 0	neg.	70	neg.	neg.	neg.	1:16	neg.	neg.	neg. -
24. VIL... Floriano ♂ 22 mois	HCA-A → Cooley	149	90	neg. neg.	neg. neg.	6,3	39	39 960 8	neg.	135	neg.	neg.	neg.	1: 4	neg.	neg.	neg. -
25. VOL... Giuseppe ♂ 9 ans	HCA-A → Cooley	108	48	neg. neg.	neg. neg.	15,5	165	29 1500 3,1	±	180	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg. ±

• : transaminases exprimées en mU/ml

TABLEAU III : HCA-B

Cas	Diagnostic	SGOT	SGPT	AG Au	AC Au	gamma glob. %	A	Ig M (mg %)	D	AC anti m.l.	β 1C mg %	LE test	FAN	F.R.	MNI test	T _A test	I.F. β 1C/1A
26. TAR... Maria ♀ 11 ans	HCA-B → Cooley	206	96	neg.	neg.	22,5	250	300	1000	3,9	+	165	neg.	neg.	1:128	neg.	neg.
27. FAB... Eléna ♀ 2 ans 1/2	HCA-B	169	116	neg.	neg.	14,4	340	175	780	3,9	neg.	180	neg.	neg.	1:16	neg.	-

Fig. 1



Observation n° 3

Coupe cryostatique de foie traitée par sérum anti-gamma-globulines humaines.

X 200.

Faible fluorescence diffuse au niveau des hépatocytes.

Fig. 2



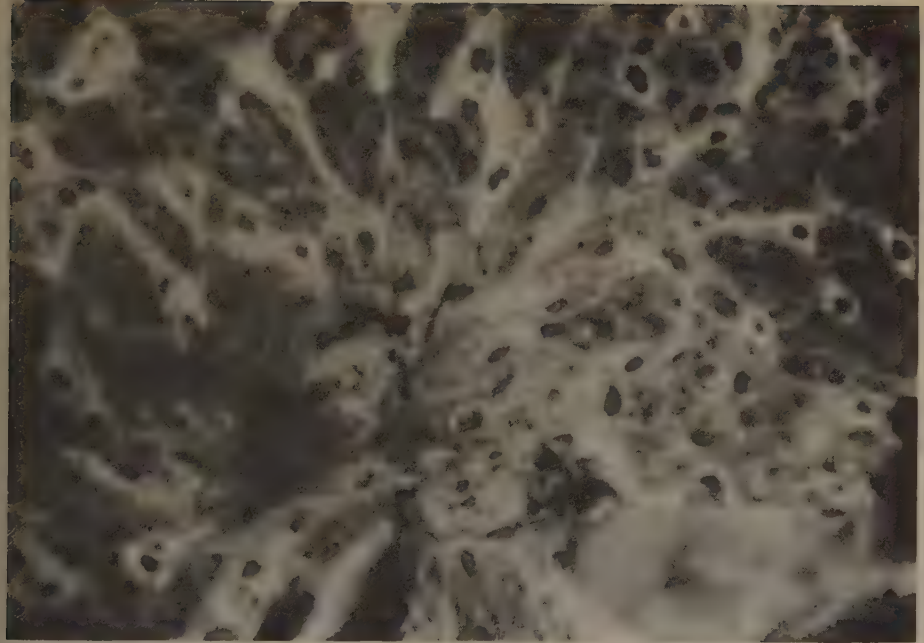
Observation n° 18.

Coupe cryostatique de foie traitée par sérum anti-gamma-globulines humaines.

X 200.

Fluorescence prédominante au niveau des travées fibreuses qui délimitent les pseudo-lobules.

Fig. 3



Observation n° 12.

Coupe cryostatique de foie traitée par sérum anti-gamma-globulines humaines.

X 200.

Fluorescence prédominante au niveau de l'espace porte.

CONCLUSIONS

Une première remarque concerne la fréquence de ce type de pathologie chez l'enfant : la grande rareté des hépatites chroniques dans l'enfance est une notion dont la preuve n'est pas à faire.

L'examen plus attentif des cas d'enfants porteurs de maladie de Cooley a cependant pu faire apparaître que la souffrance hépatique, si souvent présente chez les enfants plus âgés car elle découle d'un plus long temps d'évolution de la maladie, n'est pas toujours à rapporter à la simple anoxie du tissu hépatique et à sa surcharge en hémoglobine.

Bien entendu, ces deux facteurs ont une grande part de responsabilité dans l'entretien d'une souffrance chronique du foie ; toutefois les explorations biologiques et surtout la multiplication, même en milieu pédiatrique, de la ponction-biopsie du foie ont permis de faire chez ces enfants le diagnostic, assez fréquent, d'hépatite chronique persistante ou agressive.

Dans notre statistique, sur 27 enfants observés, 19 sont porteurs de thalassémie majeure, soit 70 % des cas. Il s'agit selon toute vraisemblance de sujets qui ont contracté une hépatite aiguë (probablement hépatite du sérum, étant donné le nombre élevé de transfusions auxquelles sont soumis ces patients) que le teint normalement subictérique et terreux propre à ces malades a contribué à faire passer inaperçue, et qui a ainsi évolué progressivement vers l'hépatite chronique persistante ou même l'hépatite chronique agressive.

Il est probable que le passage à l'hépatite chronique soit influencé non seulement par l'absence de toute thérapeutique (puisque le diagnostic du stade aigu n'a pas été fait), mais aussi par le terrain immunitaire particulier de ces sujets ; leur système immunitaire est en effet soumis à de fréquentes stimulations par les antigènes qu'apportent les transfusions répétées, et il produit en conséquence des anticorps actifs non seulement contre des antigènes érythrocytaires mais également contre des antigènes leucocytaires, plaquettaires, et contre des constituants protéiques du plasma (c'est justement pour éviter cette production excessive d'anticorps et les inconvénients qui lui sont liés qu'on a conseillé, au cours de ces dernières années, l'utilisation de concentrés de globules rouges, sans plasma ni globules blancs ni plaquettes).

Cette production d'anticorps n'est même pas limitée par la splénectomie, car chez ces patients la rate est formée surtout de tissu fibreux, les centres germinatifs sont très réduits et la production des anticorps est assurée par d'autres organes lymphoïdes de l'organisme.

Une des expressions de cette tendance à l'hyperproduction d'anticorps propre aux malades porteurs de maladie de Cooley est, par exemple, la présence quasi-constante chez eux d'un taux élevé d'antistreptolysines, même en l'absence de toute maladie rhumatismale ou d'infection streptococcique récente.

Les considérations précédentes amènent aisément à penser que les anomalies immunitaires observées chez de tels patients jouent probablement un rôle d'importance fondamentale dans le passage à la chronicité de l'hépatite aiguë.

Plus généralement, le fait que des facteurs immunitaires aient une part dans la pathogénie des hépatites chroniques ressort non seulement des données de la littérature que nous avons exposées dans le chapitre consacré à la pathogénie, mais aussi de nos propres résultats :

- a) une hypergammaglobulinémie a été observée dans la quasi-totalité des cas, portant particulièrement sur les Ig A, parfois aussi sur les Ig M, plus rarement sur les Ig G (les Ig G sont fréquemment augmentées dans la cirrhose).
- b) le taux du complément est abaissé dans un nombre relativement restreint de cas ; mais cette diminution n'est probablement pas due à une consommation accrue (l'observation des fragments biopsiés en immunofluorescence n'a pratiquement jamais retrouvé une fixation de complément) mais plutôt à un déficit de production par le foie. On ne peut exclure, toutefois, l'existence de facteurs anti-complémentaires circulants.
- c) l'Antigène Australie et l'anticorps correspondant n'ont été mis en évidence que dans un nombre très restreint de cas, ce qui correspond assez bien à l'hypothèse de D. Doniach selon laquelle certaines hépatites chroniques agressives sont « Australie négatives » en raison de la précipitation de l'antigène Australie et de l'anticorps sous forme de complexes immuns au niveau du foie.
- d) chez un bon nombre de sujets, la recherche des anticorps anti-muscle lisse s'est révélée positive, tandis que les facteurs anti-nucléaires ont été trouvés dans un seul cas.
- e) enfin, le facteur rhumatoïde est présent dans la presque totalité des cas, à des taux significatifs (1: 16 à 1:128).
- f) les observations de coupes de foie en immunofluorescence ont montré, dans quelques cas, la fixation d'immunoglobulines préférentiellement au niveau des formations fibreuses qui délimitent les lobules et les pseudo-lobules.

La fixation du complément n'a été observée que très rarement.

Ces résultats, tout en ne contredisant pas l'hypothèse de l'intervention d'un facteur immunitaire (intervention qui s'exprime par la fixation d'immunoglobulines au niveau du tissu hépatique), ne confirment pas non plus celle d'une pathogénie par complexes immuns puisque dans un tel cas l'observation d'une fixation du complément est la règle (comme par exemple dans le cas de la glomérulonéphrite post-streptococcique).

Et en outre, la fixation des immunoglobulines ne s'est révélée ni constante, ni significative par sa localisation ou sa disposition.

D'autres études, et des échantillons plus étendus sont nécessaires pour arriver à cerner le mécanisme responsable de la genèse des lésions hépatiques ; d'autant que l'immunité de type cellulaire, qui d'après les publications les plus récentes semblerait jouer le rôle le plus important, n'a pas été explorée dans cette étude.

Nous nous proposons, dans un proche avenir, de soumettre les patients atteints d'hépatite chronique aux tests habituels qui explorent ce type d'immunité (test de transformation lymphoblastique et inhibition de la migration leucocytaire en présence d'extraits antigéniques de foie, intradermoréactions à différents antigènes hépatiques, réaction cutanée au DNCB).

Dans l'état actuel des choses, et sur la base des résultats en notre possession, nous pouvons dire seulement que dans la pathogénie des hépatites chroniques chez l'enfant interviennent très probablement des facteurs immunitaires, sans pouvoir donner d'avantage de précisions.

Il en va différemment si l'on envisage les résultats obtenus d'un point de vue diagnostique : les éléments les plus probants en faveur d'une hépatite chronique sont représentés par l'hypergammaglobulinémie totale avec, en particulier, l'élévation des Ig A ; par la présence du facteur rhumatoïde et, dans une bonne proportion des cas, par la présence d'anticorps anti-muscle lisse.

La chute du taux du complément, la présence de l'antigène Australie et de l'anticorps correspondant sont moins significatives car rarement retrouvées.

Tous ces éléments, associés au dosage des transaminases et à la clinique, font suspecter le diagnostic d'hépatite chronique et constituent ainsi l'indication de la ponction-biopsie hépatique à laquelle ils ne peuvent cependant pas se substituer.

Quant aux résultats obtenus par la technique d'immunofluorescence, il faut admettre que ce type d'investigation est encore trop récent et porte sur des échantillons trop limités pour avoir une valeur diagnostique indiscutable.

Alors qu'en matière de biopsies rénales l'immunofluorescence peut révéler des aspects assez spécifiques des diverses formes pathologiques, tant par la localisation que par le caractère qualitatif de la fluorescence observée, on ne peut pas en dire autant en ce qui concerne la pathologie hépatique.

Nous avons obtenu une certaine positivité dans 13 des 20 cas examinés : la fluorescence la plus intense (toujours due à la fixation des immunoglobulines et non du complément, sauf dans 3 cas) est localisée de préférence aux formations fibreuses qui délimitent les lobules ; dans de rares cas la fluorescence est intracellulaire.

Il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre les résultats des examens biologiques et le siège et l'intensité de la fluorescence, ni entre la positivité de l'examen en immunofluorescence et le type de l'hépatite (persistante ou agressive).

Par ailleurs, il n'a pas été possible non plus d'établir une distinction entre formes persistantes et formes agressives en fonction des examens biologiques : la seule différence constatée a été la constante négativité, dans les cas d'hépatite chronique persistante, de la

recherche de l'Antigène Australie et de l'anticorps correspondant, ainsi que l'augmentation, dans 3 cas d'hépatite chronique persistante, des Ig M (qui sont en général élevées dans les hépatites aiguës).

Pour conclure, enfin, les résultats obtenus dans les cas que nous avons examinés ne nous permettent pas de tirer des conclusions sûres en ce qui concerne la pathogénie des hépatites chroniques ni de faire une distinction entre formes persistantes et agressives ; ils constituent toutefois d'utiles indices de la chronicisation du processus hépatique et représentent ainsi une indication supplémentaire de la ponction-biopsie hépatique qui demeure actuellement la seule méthode diagnostique certaine.

Vu, le Président de Thèse :

signé : H. DESOILLE

Vu, le Doyen :

signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALBOT G., LEBLANC J. :**
La prolongation des hépatites virales ictérogènes et ses variétés histologiques.
Sem. Hôp. Paris - 1962, 38, 540-549
2. **ALMEIDA J.D., WATERSON A.T. :**
Immune complexes in hepatitis
Lancet - 1969, 2, 983-986
3. **BACON P.A., BERRY H., BOWN R. :**
Cell. mediated immune reactivity in liver disease
Gut - 1972, 13, 427-429
4. **BAGGENSTOSS A.H., SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL W.J.H. et al. :**
Chronic active liver disease : the range of histologic lesions, their response to treatment, and evolution.
Hum. Pathol. 3 : 183-198, 1972
5. **BEARN A.G., KUNKEL H.G., SLATER R.J. :**
The problem of chronic liver disease in young women
Am. J. Med. 21 : 3-15, 1956
6. **BERENI J., CHASTEL C., DESMERGES C., GOASGUEN J. :**
L'hépatite virale persistante : sa fréquence et ses modalités évolutives en milieu militaire.
Presse Méd. 1969, 77, 1713-1715
7. **BOYER J.L., KLATSKIN G. :**
Pattern of necrosis in acute viral hepatitis.
N Engl. J. Med. 283 : 1063-1071, 1970
8. **BRZOSKO W.J., MODOLINSKI K., KRAWKCZYNSKI K. SWARSKA H., NOWOSLAWSKI A. :**
Australia Antigen Immune complexes in patients with different forms of hepatitis.
Jour. Infect. Dis. 1971, 123, 251
9. **BULKLEY B., HEIZER W.D., GOLDFINGER S.H. and ISSELBACHER K.J. :**
Distinctions in chronic active hepatitis based on circulating hepatitis-associated antigen.
Lancet 2, 1323-1326, 1970
10. **CACHIN M. :**
L'hépatite chronique active de la femme jeune.
Vie Médicale, 1967, 48, 1155-1170
11. **CHASTEL C., BEZON A., BERENI J. :**
L'hépatite virale persistante. Aspects histologiques évolutifs.
Arch. Anat. Pathol. 1971, 19, 1, pp. A 31 - A 38

12. COOK G.C., MULLIGAN R., SHERLOCK S. :

Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis (1963-1969).

Proc. Int. Assoc. Liver, 1970, p. 36

13. DEBRAY Ch., LODS J.-Cl. :

Etude immunologique des maladies du foie.

Path. Biolog. 1963, 11, 11-12/13-14 (693-717)

14. DEDIU S. :

Aspects clinico-histologiques et pathogéniques de l'hépatite virale prolongée.

Rev. Int. Hépatol. 1968, 18, 487-514

**15. DE GROOTE J., DESMET V.T., GEDICK P., KORB G., POPPER H.,
POULSEN H., SCHEUER P.J., SCHMID M., THALER H., UEHLINGER E.,
WEPLER W. :**

A classification of chronic hepatitis.

Lancet, 1968, 2, 626-628

**16. DE GROOTE J., DESMET V.T., GEDICK P., KORB G., POPPER H.,
POULSEN H., SCHEUER P.J., SCHMID M., THALER H., UEHLINGER E.,
WEPLER W. :**

Classification de l'hépatite chronique.

Presse Méd. 1968, 76, 2051-2052

17. DESMET V.

Istopatologia dell'epatite acuta e cronica.

Rassegna Clinico Scientifica dell'Istituto Biochimico Italiano XLVII 1 : 1 - 18, 1971

18. DIOGUARDI N.

Nosologia degli stati postepatitici e dell'epatite cronica.

Rass. Clin. Sci. dell' I B I, XLVII, 2 : 53-59, 1971

19. DONIACH D. :

Autoimmune aspects of liver disease.

British Med. Bulletin, 1972, 28, 2, 145-148

20. DONIACH D. :

The concept of autoallergic hepatitis

Proc. Roy. Soc. Med. Vol. 63, 1970, 527-531

21. DONIACH D., ROITT I.M., WALKER J.G., and SHERLOCK S. :

Tissue antibodies in primary biliary cirrhosis, active chronic (lupoid) hepatitis, cryptogenic cirrhosis and other liver disease and their clinical implications.

Clin. Exp. Immun. 1 : 237-262, 1966

22. DONIACH D., WALKER J.G. :

A unified concept of autoimmune hepatitis

Lancet, 1 : 813-815, 1969

23. **DONIACH D., WALKER J.G., ROITT I.M., BERG P.A. :**
"Autoallergic" hepatitis
N Engl. J Med. 282, 2, 86-88, 1970
24. **DUDLEY F.J., FOX R.A., SHERLOCK S. :**
Relationship of Hepatitis Associated Antigen (HAA) to acute and chronic liver injury.
Lancet, 1971, 2, 1.
25. **EDDLESTON A.L.W.F. and WILLIAMS R. :**
Cellular immune response during rejection of liver transplant in man.
Nature, 222, 674, 1969
26. **FALLON H., WEESLER S., AVIOLI L.V. :**
Chronic active hepatitis.
JAMA, 1972, 221, 8 : 888-893
27. **FAUVERT R.**
Histoire de l'Antigène Australie.
Rev. Prat. XX 15 : 2479 - 2483
28. **FODOR O., POPESCU C., NICOARA Gh., CIURCHEA V. :**
Manifestari autoimune in hepatita cronica.
Med. Int. 1960, 7 : 1045-1051
29. **FODOR O., POPESCU C., NICOARA Gh., PARAU N., TANASESCU R., BAN A. :**
Contributions au problème des manifestations immunologiquement auto-entretenues dans l'hépatite chronique.
Rev. Int. Hépatol. 1963, 13, 3 : 181-191
30. **FODOR O., PARAU N., NICOARA Gh., BAN A. :**
Investigations sur le mécanisme immunologique dans l'hépatite chronique et la cirrhose hépatique post-virale.
Rev. Int. Hépatol. 1965, 15, 7 : 1247-1255
31. **GALLACHER N.D., GLOUSTON S.D.M. :**
Persistent acute viral hepatitis.
Brit. Med. J. 1962, 1 : 906-908
32. **GEALL M.G., SCHOENFIELD L.J., SUMMERSKILL W.H. :**
Classification and treatment of chronic active liver disease.
Gastroenterology 55 : 724-729, 1968
33. **GELZAYD E.A., KIRSNER J.B. :**
Immunologic aspects of chronic active hepatitis in young people : a critical review of the recent literature.
Am. J. Med. Sci. 253 : 98, 1967

34. GENTILINI P., SURRENTI G., SALVADORI G., CANDIDI TOMMASI A., CHIARANTINI E. :

Aspetti morfologici funzionali e clinici della evoluzione delle epatiti croniche.
Recenti Progressi in Medicina 1971, 50, 4 : 311-370

35. GIOANNINI P. :

Aspetti immunologici della epatite cronica aggressiva.
Recenti Progressi in Medicina 1971, 50, 4 : 371-389

36. GITNICK G.L., GLEICH G.J., SCHOENFIELD L.J., et al. :

Australia antigen in chronic active liver disease with cirrhosis.
Lancet 2 : 285-288, 1969

37. GOCKE D.J., HOWE C. :

Rapid detection of Australia Antigen by counter-immunoelectrophoresis.
J. Immunol. 104 : 1031-1032, 1970

38. GUARDIA J., MARTINEZ-VAZQUEZ J.M., MARSAL J., FERRAGUT A., BACARDI R. :

Immunocomplexes dans les hépatites foudroyantes.
Presse Méd. (à paraître)

39. HAVENS W.P. Jr :

Liver disease and antibody formation.
Int. Arch. Allerg. 14 : 75, 1959

40. ITO K., NAKAGAWA J. :

Australia Antigen, cellular and humoral immunity of chronic hepatitis.
Gastroenterologica Jap. (in press)

41. ITO K., NAKAGAWA J., OKIMOTO Y., NAKANO H. :

Chronic hepatitis : migration inhibition of leucocytes in the presence of Australia Antigen.
N. Engl. J. Med. 286 : 1005, 1972

42. JIMENES-DIAZ C., SEGOVIA J.M., JIMENES-CASADO M., ORTEGA A., AQUIRRE M., DURANTEZ J. :

Presencia de sustancias autoactivas (autoanticuerpos ?) en las cirrosis hepáticas.
Rev. Clin. Espan., 1962, 38, 3 : 162-169

43. JONES W.A., CASTLEMAN B. :

Liver disease in young women with hyperglobulinemia.
Am. J. Pathol. 40 : 315-329, 1962

44. JOSKE R.A., LAURENCE B.H. :

Familial cirrhosis with autoimmune features and raised immunoglobulin levels.
Gastroenterology, 1970, 59, 546-552.

45. **KATER L., VAN DEN TWEEL J.G., LOURENS J. et al :**
H.A.A. and A.N.A. in chronic active hepatitis.
Lancet, 1 : 598, 1971
46. **KUHN H.A. et WEINREICH J. :**
Immunologische Problemen der chronischen Hepatitis und der Leberzirrhose.
Deutsch. Med. Wschr. 1964, 15 : 723-731
47. **KUNKEL H.G., AHRENS E.H. Jr, EISENMENGER W.J., BONGIOVANNI A.M.,
SLATER R.J. :**
Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown
etiology.
J. Clin. Invest. 30 : 654, 1951
48. **LENNE Y. et OUDEA P. :**
Les lésions hépatiques de l'hépatite chronique.
Gazette Méd. de France 1972, 79, 20 : 3483-3490
49. **MACKAY I.R. :**
The problem of persisting destructive disease of the liver.
Gastroenterology 1961, 40, 5 : 617-626
50. **MACKAY I.R., TAFT L.I., COWLING D.C. :**
Lupoid hepatitis.
Lancet 2, 1323, 1956
51. **MACKAY I.R., WOOD I.J. :**
Lupoid hepatitis : a comparison of 22 cases with other types of liver disease.
Q. J. Med. 31 : 485-507, 1962
52. **MACKAY I.R., WOOD I.J. :**
The course and treatment of lupoid hepatitis.
Gastroenterology 45 : 4-13, 1963
53. **MACKAY I.R., WEIDEN S., HASKER J. :**
Autoimmune hepatitis.
Ann. New York Acad. Sci. 124 : 767-780, 1965
54. **MARTINEZ-VASQUEZ J.M., GUARDIA J., BACARDI R., CARRERA M. et
FERRAGUT A. :**
Les immuns complexes dans les hépatites chroniques.
Nouv. Presse Méd. 1972, 1, 31 : 2031-2034
55. **MATTHEWS J.D., MACKAY I.R. :**
Australia antigen in chronic hepatitis in Australia.
Brit. Med. J. 1 : 259-261, 1970

56. MEYER ZUM BUSCHENFELDE K.H. :

Untersuchungen über die immunbiologische Bedeutung löslicher Leberproteine.
Z. Ges. Exp. Med. 145, 131, 1968

57. MILLER J., MITCHELL C.G., EDDLESTON A.L., SMITH M.G.M. REED W.D., WILLIAMS R. :

Cell mediated immunity to a human liver specific antigen in patients with active chronic hepatitis and primary biliary cirrhosis.
Lancet 1972, 2, 7772, 296-297

58. MISTILIS S.P., BLACKBURN C.R.B. :

The treatment of active chronic hepatitis with 6 mercapto purine and azathioprine.
Aust. Ann. Med. 1968, 17, 305-311

59. MISTILIS S.P., BLACKBURN C.R.B. :

Active chronic hepatitis.
Am. J. Med. 48 : 484-495, 1970

60. NIELSEN J.O., DIETRICHSON O., ELLING P., et al :

Incidence and meaning of persistence of Australia antigen in patients with acute viral hepatitis : development of chronic hepatitis.
N. Engl. J. Med. 285 : 1157-1160, 1971

61. NOWOSLAWSKI A., SWIDERSKA H., MODOLINSKI K., BRZOSKO W.J. :

Inflammatory effect of Au-Antibody Immune complexes.
Lancet, 1971, 1 : 598

62. PAGE A.R., GOOD R.A. :

Plasma cell hepatitis
Lab. Invest. 11 : 351, 1962

63. PAGE A.R., GOOD R.A., POLLARA B. :

Long-term results of therapy in patients with chronic liver disease associated with hypergammaglobulinemia.
Am. J. Med. 47 : 765-774, 1969

64. PAOLAGGI J.A., CRESPIER B. :

Quand penser à l'hépatite active ?
G.M. de France, 1972, 79, 20 : 3455-3462

65. PARAF A. :

Hépatites virales chroniques et cirrhoses post-ictériques.
Cahiers Coll. Méd. Paris, 1962, 3 : 623-628

66. PARONETTO F. and POPPER H. :

Immune reactions in chronic liver disease In : Westphal O., Bock H.E. and Grundmann E. :
Current problems in immunology.
Bayer Symposium I. Springer-Verlag, New York, p. 213, 1969

67. **PASNICK L.J., BEALL G.N. and VANARSDEL P.P. Jr :**
Complement fixing reactions with liver tissue in human disease.
Am. J. Med. 33 : 774, 1962
68. **POPPER H. and MACKAY I.R. :**
Relation between Australia antigen and autoimmune hepatitis.
Lancet 2 : 1161-1164, 1972
69. **POPPER H., SCHAFFNER F. :**
The vocabulary of chronic hepatitis.
N. Engl. J. Med. 284, 20 : 1154-1156, 1971
70. **PRINCE A.M. :**
Role of serum hepatitis virus in chronic liver disease.
Gastroenterology, 1971, 60, 5 : 913-921
71. **PRINCE A.M., TREPO Ch. :**
Role of immune complexes involving SH antigen in pathogenesis of chronic active hepatitis and polyarteritis nodosa.
Lancet, 1971, 1, 1309
72. **PROTELL R.L., SOLOWAY R.D., MARTIN W.J. et al :**
Antisalmonella agglutinins in chronic active liver disease.
Lancet 1971, 2, 330-332
73. **RAUTUREAU J. :**
Les hépatites chroniques. Une forme rare en France : l'hépatite chronique active.
Concours Médical 95, 12 : 2149-2162
74. **READ A.E., SHERLOCK S., HARRISON C.V. :**
Active "juvenile" cirrhosis considered as part of a systemic disease and the effect of corticosteroid therapy.
Gut 4 : 378-393, 1963
75. **REYNOLDS T.B., PETERS R.L., YAMADA S. :**
Chronic active and lupoid hepatitis caused by a laxative, oxyphenistatin.
N. Engl. J. Med. 285 : 813-820, 1971
76. **ROSSLER R., HAVEMANN K., DOLLE W. :**
Unterschiedliche Reaktion von Lymphocyten auf Phytohämagglutinin (PHA) bei Lebererkrankungen.
Klin. Wschr. 47, 803, 1969
77. **SCHENKER S., NASOU J.P., LASERSOHN J.T. :**
L.E. cell phenomenon in acute hepatitis : report of case with comments on the role of autoimmunity in liver disease.
Arch. Intern. Med. 109 : 447-457, 1962

78. **SHERLOCK S. :**
The immunology of liver disease.
Am. J. Med. 49, 693, 1970
79. **SHERLOCK S. :**
Chronic hepatitis : the scope of the problem.
O.U. Tijdsch. v. Gastro-enter. 1964, 7, 1-4
80. **SHERLOCK S. :**
Chronic active hepatitis.
Postgraduate Med. 1971, 50, 5 : 206-211
81. **SHERLOCK S., NIAZI S.P., FOX R.A., et al :**
Chronic liver disease and primary liver cell cancer with hepatitis-associated antigen (Australia) in serum.
Lancet 1 : 1243-1247, 1970
82. **SHULMAN N.R., BARKER L.F. :**
Virus-like antigen, antibody, and antigen-antibody complexes in hepatitis measured by complement fixation.
Science 165 : 304-306, 1969
83. **SMITH M.G.M. et al. :**
Immunological aspects of liver disease.
Brit. Med. J. 3 : 278, 1970
84. **SMITH M., WILLIAMS R. :**
Immunology of the liver (Proceedings of an international meeting held at King's College Hospital Medical School London, on 6th and 7th July, 1970).
Heinemann Medical Books LTD - London
85. **SØBORG M. :**
The leucocyte migration technique for in vitro detection of cellular hypersensitivity in man ; in vitro methods in cellmediated immunity.
Edited by B.R. BLOOM, P.R. GLADE. New York, Academic Press, 1971, p. 289
86. **SOLOWAY R.D., SUMMERSKILL W.H.J., BAGGENSTOSS A.H.,
SCHOENFIELD L.S. :**
"Lupoid" hepatitis, a nonentity in the spectrum of chronic active disease.
Gastroenterology 1972, 63, 3 : 458-465
87. **SUMMERSKILL W.J.H., SOLOWAY R.D., BAGGENSTOSS A.H. et al :**
The variety and interrelationships of chronic post-hepatitic liver disease with Australia antigenemia.
Gastroenterology 60 : 755, 1971
88. **TOBIAS H., SAFRAN A.P. and SCHAFFNER F. :**
Lymphocyte stimulation and chronic liver disease.
Lancet, 1 : 193, 1967

89. **TOMASI T.B. :**
Diseases of the liver. In : Samter M. and Alexander L. — Immunological Diseases.
Little, Brown & Co., Boston, p. 881, 1965
90. **UROWITZ M.B., KOEHLER B.E. :**
Lupoid hepatitis and H.A.A. :
Lancet 1 : 1014-1015, 1971
91. **VISCHER T.L. :**
Australia antigen and antibodies in Chronic Hepatitis.
Brit. Med. J. 1970, 2 : 695
92. **WARNATZ H. :**
Cellular immune reactions in experimental hepatitis In : Westphal O., Book H.E. and
Grundmann E. — Current problems in immunology. Bayer Symposium I.
Springer-Verlag, New York, p. 234, 1969
93. **WASERSTEIN M., PAVLOTZKY M., BORDOLI M., PERI L. :**
La ponction-biopsie hépatique comme criterium de guérison de l'hépatite aiguë.
Rev. Int. Hépatol. 1968, 18 : 475-486
94. **WHITTINGHAM S., IRWIN J., MACKAY I.R. et al :**
Smooth muscle autoantibody in "autoimmune" hepatitis.
Gastroenterology 51 : 499-505, 1966
95. **WHITTINGHAM S., MACKAY I.R., IRWIN J. :**
Autoimmune hepatitis : immunofluorescence reactions with cytoplasm of smooth muscle
and renal glomerular cells.
Lancet 1 : 1333-1335, 1966
96. **WILLCOX R.G., ISSELBACHER K.J. :**
Chronic liver disease in young people.
Am. J. Med. 30 : 185-195, 1961
97. **WRIGHT R. :**
Chronic hepatitis.
Brit. Med. Bulletin 1972, 28, 2 : 120-124
98. **WRIGHT R. :**
The Australia antigen in chronic active hepatitis vox.
Sang, 1970, 19 : 320
99. **WRIGHT R. :**
Australia antigen and smooth muscle antibody in acute and chronic hepatitis.
Lancet 1 : 521, 1970
100. **WRIGHT R., McCOLLUM R.W., KLATSKIN G. :**
Australia antigen in acute and chronic liver disease.
Lancet 2 : 117-121, 1969

101. YEUNG LAIWAH A.A.C. :

Lymphocyte transformations by australia antigen.
Lancet 2 : 470-471, 1971

102. ZAWADZKI Z.A., EDWARDS G.A. :

Dysimmunoglobulinemia associated with hepatobiliary disorders.
Am. J. Med. 48 : 196-202, 1970

103. LES HEPATITES CHRONIQUES ET AIGUES

(Interview de Y. Hecht).

Concours Médical 94, 16 : 3039-3042, 1972

